










OXAZOLIDINONE DERIVATIVES**Publication number:** WO0140201**Publication date:** 2001-06-07**Inventor:** DASENBROCK JOHANNES (DE); TSAKLAKIDIS CHRISTOS (DE); WURZIGER HANNS (DE); BARNES CHRISTOPHER (DE); BUEHRING KARL-ULRICH (DE); GOODMAN SIMON (DE)**Applicant:** MERCK PATENT GMBH (DE); YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP); DASENBROCK JOHANNES (DE); TSAKLAKIDIS CHRISTOS (DE); WURZIGER HANNS (DE); BARNES CHRISTOPHER (DE); BUEHRING KARL ULRICH (DE); GOODMAN SIMON (DE)**Classification:****- international:** **A61P7/00; A61P7/02; C07D263/20; A61P7/00; C07D263/00; (IPC1-7): C07D263/10; A61K31/422; A61P7/02; C07D295/22****- european:** C07D263/20B**Application number:** WO2000EP11777 20001127**Priority number(s):** DE19991058153 19991203**Also published as:** EP1244640 (A0)
 DE19958153 (A1)
 CA2393217 (A1)
 EP1244640 (B1)**Cited documents:** EP0623615
 EP0697408
 WO9710223
 XP002103811
 XP002118524**Report a data error here****Abstract of WO0140201**

Compounds of formula (I), wherein R<1>, R<2> and n have the meanings give in claim N DEG 1, and their physiologically compatible salts and solvates can be used as GP IIb/IIIa antagonists for combating thromboses, osteoporosis, oncosis, apoplexy, cardiac infarction, ischemia, infections, arteriosclerosis and osteolytic diseases.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juni 2001 (07.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/40201 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 263/10,
295/22, A61P 7/02, A61K 31/422

Sudetenstrasse 158, 85567 Grafting (DE). GOODMAN,
Simon [GB/DE]; Friedrich-Ebert Strasse 107a, 64347
Griesheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11777

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. November 2000 (27.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 58 153.3 3. Dezember 1999 (03.12.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE). YAMANOUCI
PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]: 17-1, Hasune
3-Chome, Itabashi-ku, Tokyo 174-8612 (JP).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DASENBROCK,
Johannes [DE/DE]; Deutschstrasse 11, 85567 Grafting
(DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im
Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). WURZIGER,
Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, 6291 Darmstadt (DE).
BARNES, Christopher [DE/DE]; Alleestrasse 21, 65812
Bad Soden (DE). BÜHRING, Karl-Ulrich [DE/DE];

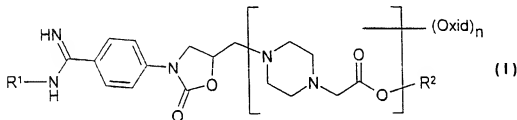
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: OXAZOLIDINONE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: OXAZOLIDINON-DERIVATE

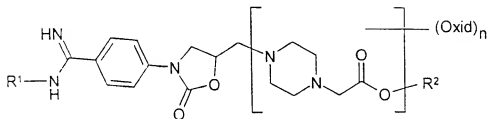


(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein R¹, R² and n have the meanings give in claim N^o1, and their physiologically compatible salts and solvates can be used as GP IIb/IIIa antagonists for combating thromboses, osteoporosis, oncosis, apoplexy, cardiac infarction, ischemia, infections, arteriosclerosis and osteolytic diseases.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R² und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, können als GP IIb/IIIa Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Osteoporose, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämie, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen Erkrankungen verwendet werden.

Oxazolidinon-Derivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1 H, Ar-CO-, A-CO-, OH, OA, Ar-O-CO-, AO-CO-, Ar-SO₂ oder A-SO₂,

R^2 H, A' oder Benzyl,

A, A', A'' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

20 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, F, Cl, Br, OA'', COOA'', COOH, CF₃, OH, NO₂, CN, NH₂, NHA, NA₂ oder -O-CO-A'' substituiertes Phenyl oder Naphthyl und

25 n 1 oder 2 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

Ähnliche Verbindungen sind z. B. aus EP 0741133 und EP 0623615 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

5 Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

10 Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

15 Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

20 Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Osteoporose, und osteolytischen Erkrankungen eingesetzt werden.

30 Ferner haben die Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen, indem sie deren Metastasierung hemmen. Somit können sie auch als Anti-Tumor-Mittel eingesetzt werden.

Die Verbindungen eignen sich zudem als antimikrobielle Wirkstoffe, die Infektionen, wie sie beispielsweise durch Bakterien, Pilze oder Hefen ausgelöst werden, verhindern können. Die Substanzen können daher
35 vorzugsweise als begleitende antimikrobielle Wirkstoffe gegeben werden, wenn Eingriffe an Organismen vorgenommen werden, bei denen

körperfremde Stoffe, wie z.B. Biomaterialien, Implantate, Katheter oder
herzschrilmacher, eingesetzt werden. Sie wirken als Antiseptika. Die
Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P.Valentin-
Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene
5 Verfahren nachgewiesen werden.

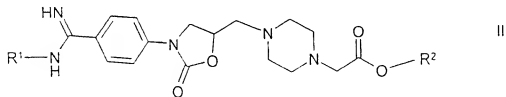
Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden
nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die
Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach
10 der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033
angegeben ist.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach
der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der
Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Bekämpfung von
Thrombosen, Osteoporose, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt,
15 Ischämie, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen
20 Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von
Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze und
25 Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

eine Verbindung der Formel II



35 oxidiert,

und/oder

eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihre Salze überführt.

5

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

10

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A und A', gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

15

In den vor- und nachstehenden Formeln hat Alkyl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und steht vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-, 1,2,2-Trimethylpropyl.

20

25

A-CO- bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, ferner z.B. Propoxy oder Butoxy.

30

Bevorzugte Substituenten für Ar sind z.B. A und/oder Hal, OA, NHA, NAA', CN, NO₂, insbesondere z.B. F, Cl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Dimethylamino.

Ar-CO ist Aroyl und bedeutet vorzugsweise Benzoyl oder Naphthoyl.

35

Ar ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-

5 Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl,
weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-tert.-Butylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl oder Naphthyl.

20 R^2 bedeutet vorzugsweise z.B. H, Methyl, Ethyl oder Benzyl, ganz besonders bevorzugt H.

25 In der Verbindung der Formel I ist der in eckigen Klammern markierte Molekülteil durch Sauerstoff ein- oder zweifach substituiert.
Unter Solvaten versteht man neben den Hydraten z.B. auch Alkoholate wie z.B. Methanolat, Ethanolat, Isopropanolat oder die Addition eines anderen Lösungsmittels.

30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
35 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen

und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I
angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- | | | | | |
|----|----|-----|----------------|--|
| | in | la) | n | 1 bedeutet; |
| 5 | in | lb) | R ¹ | H bedeutet; |
| | in | lc) | R ² | H bedeutet; |
| | in | ld) | R ¹ | H, |
| | | | n | 1 bedeutet; |
| | in | le) | R ¹ | H oder AO-CO bedeutet; |
| 10 | in | lf) | R ¹ | H oder AO-CO, |
| | | | R ² | H und |
| | | | n | 1 bedeutet; |
| | in | lg) | R ¹ | H, A-CO- oder AO-CO; |
| | | | R ² | H und |
| 15 | | | n | 1 bedeutet; |
| | in | lh) | R ¹ | H, A-CO- oder AO-CO; |
| | | | R ² | H oder A' und |
| | | | n | 1 bedeutet; |
| | in | li) | R ¹ | H, A-CO- oder AO-CO; |
| 20 | | | R ² | H, A' oder Benzyl, |
| | | | A, A' | jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und |
| | | | n | 1 bedeutet; |
| | in | lk) | R ¹ | H oder AO-CO; |
| 25 | | | R ² | H, A' oder Benzyl, |
| | | | A, A' | jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und |
| | | | n | 1 bedeutet |

30 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
35 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-

nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

- 5 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

- 10 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man die nicht-oxidierten Vorstufen oxidiert.

Die Oxidation gelingt durch Behandlung mit z.B. einer Persäure, wie z.B. mit Metachlorperbenzoesäure (mCPBA).

- 15 Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise Wasser oder organische Lösungsmittel, die oxidations-unempfindlich sind. Die Reaktionstemperaturen für die Oxidation liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

- 20 Die Herstellung der Vorstufen ist in EP 0741133 auf Seite 13, Zeile 47 bis Seite 16, Zeile 34 und in EP 0623615 auf Seite 5, Zeile 19 bis Seite 7, Zeile 32 beschrieben.

- 25 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
- 30 Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
- 35 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure.

- Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
- 5
- 10 Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl-
- 15 Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.
- 20 Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem
- 25 optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3
- 30
- 35 Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

- Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.
- Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden, sowie ferner für Implantate.
- Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.
- Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder

5 Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

10 Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Verbindungen, insbesondere aber in Analogie zu den in EP 0459256 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für
15 jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist
20 bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des
25 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

30 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

Beispiel 1

35 Zu einer Lösung von 5 g 1-(3-(4-Amidinophenyl)-2-oxo-5R-oxazolidinylmethyl)-piperazin-4-essigsäure, die in EP 623615 Beispiel 16

beschrieben ist, in 70 ml Wasser gibt man bei Raumtemperatur 3,7 g mCPBA. Nach 20 Stunden wird wie üblich aufgearbeitet und der Rückstand über HPLC (Wasser/Acetonitril/Essigsäure = 99:0.9:0.1) aufgetrennt.

- 5 Man erhält 260 mg 1-(3-(4-Amidinophenyl)-2-oxo-5R-oxazolidinylmethyl)-piperazin-4-essigsäure-Monooxid.
Die Reaktionsmischung enthält neben nicht-oxidiertem Ausgangsmaterial noch 1-(3-(4-Amidinophenyl)-2-oxo-5R-oxazolidinylmethyl)-piperazin-4-essigsäure-Dioxid.

10

Das Massenspektrum (FIA-ESI-MS = Flow Injection Analysis - Electrospray Ionization MS) zeigt eine molekulare Masse von $M+H = 377$ (Monoxid) bzw. von $M = 393$ (Dioxid).

- 15 Nach He-Ionisierung zeigt das Spektrum Fragmentionen bei $m/z = 304$ und $m/z = 316$.

Beispiel 2

- 20 Zu 350 ml einer 10 %igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gibt man 25,0 g 1-(3-(4-Amidinophenyl)-2-oxo-5R-oxazolidinylmethyl)-piperazin-4-essigsäure. Unter Eiskühlung gibt man bei ca. 5° langsam in Portionen 16,3 g 3-Chlorperbenzoesäure zu. Man rührt 30 Minuten nach und filtriert die Lösung. Nach weiteren 2 Stunden fällt ein Niederschlag
25 aus. Man rührt weitere 5 Stunden unter Eiskühlung nach, trennt die ausgefallene Substanz ab und wäscht mit kaltem Wasser, Methanol und Diethylether. Man erhält nach Trocknen 12,0 g 1-(3-(4-Amidinophenyl)-2-oxo-5R-oxazolidinylmethyl)-piperazin-4-essigsäure-Monooxid.

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

- 5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

- 10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

- 15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

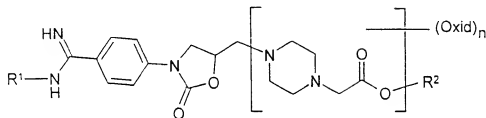
- Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß
25 (etwa 0.1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1 H, Ar-CO-, A-CO-, OH, OA, Ar-O-CO-, AO-CO-, Ar-SO₂ oder A-SO₂,

R^2 H, A' oder Benzyl,

A, A', A'' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, F, Cl, Br, OA'', COOA'', COOH, CF₃, OH, NO₂, CN, NH₂, NHA, NA₂ oder -O-CO-A'' substituiertes Phenyl oder Naphthyl und

n 1 oder 2 bedeuten,

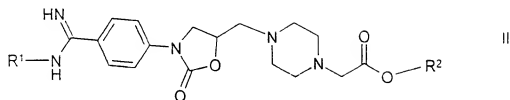
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Enantiomere oder Diastereomere der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

eine Verbindung der Formel II

5



10

oxidiert,

und/oder

15

eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihre Salze überführt.

4. Verbindungen der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2 sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

20

5. Arzneimittel nach Anspruch 3 als selektive GP IIb/IIIa Antagonisten.

25

6. Arzneimittel nach Anspruch 4 oder 5 zur Bekämpfung von Thrombosen, Osteoporose, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämie, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen Erkrankungen.

30

7. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 4 bis 6 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

35

8. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1, 2 oder 4 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Thrombosen, Osteoporose, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämie, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen Erkrankungen.

5

10

15

20

25

30

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D263/10 C07D295/22 A61P7/02 A61K31/422

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | J GANTE ET AL: "A new class of peptidomimetic adhesion receptor antagonists" PEPTIDES,US,ELMSFORD, 1996, pages 401-402, XP002103811 ISSN: 0196-9781 table 1 --- | 1-8 |
| Y | EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9 November 1994 (1994-11-09) cited in the application claim 1; examples 6,8 --- | 1-8 |
| Y | EP 0 697 408 A (MERCK PATENT GMBH) 21 February 1996 (1996-02-21) page 12, line 24; claim 1; example 5 --- -/- | 1-8 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "*" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2001

Date of mailing of the international search report

19/03/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl;
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| Y | <p>L H PATTERSON: "Rationale for the use of aliphatic N-oxides" CANCER AND METASTASIS REVIEWS, NL, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, vol. 12, no. 2, 1993, pages 119-134, XP002118524 ISSN: 0167-7659 abstract page 120, paragraph 1 ---</p> | 1-8 |
| A | <p>WO 97 10223 A (UPJOHN CO ; GADWOOD ROBERT C (US); KAMDAR BHARAT V (US)) 20 March 1997 (1997-03-20) page 1, paragraph 1 page 66; figures XVII-A page 45; figures VIII-A -----</p> | 1-8 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PLT/EP 00/11777

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 0623615 A | 09-11-1994 | DE 4405633 A | 03-11-1994 |
| | | AT 181735 T | 15-07-1999 |
| | | AU 675698 B | 13-02-1997 |
| | | AU 6064394 A | 03-11-1994 |
| | | CA 2122571 A | 02-11-1994 |
| | | CN 1097421 A, B | 18-01-1995 |
| | | CZ 9401019 A | 16-11-1994 |
| | | DE 59408441 D | 05-08-1999 |
| | | DK 623615 T | 13-12-1999 |
| | | ES 2134870 T | 16-10-1999 |
| | | GR 3031271 T | 31-12-1999 |
| | | HU 70541 A | 30-10-1995 |
| | | JP 7002847 A | 06-01-1995 |
| | | NO 941592 A | 02-11-1994 |
| | | PL 178131 B | 31-03-2000 |
| | | SK 48494 A | 08-02-1995 |
| EP 0697408 A | 21-02-1996 | US 5532255 A | 02-07-1996 |
| | | ZA 9402973 A | 18-01-1995 |
| | | DE 4429461 A | 22-02-1996 |
| | | AU 698412 B | 29-10-1998 |
| | | AU 2852295 A | 29-02-1996 |
| | | CA 2156360 A | 20-02-1996 |
| | | CN 1125575 A | 03-07-1996 |
| | | CZ 9502087 A | 12-06-1996 |
| | | HU 76790 A | 28-11-1997 |
| | | JP 8092227 A | 09-04-1996 |
| | | NO 953253 A | 20-02-1996 |
| | | PL 310070 A | 04-03-1996 |
| | | SK 100195 A | 05-06-1996 |
| | | US 5614535 A | 25-03-1997 |
| | | ZA 9506929 A | 29-03-1996 |
| WO 9710223 A | 20-03-1997 | AU 6964096 A | 01-04-1997 |
| | | EP 1019385 A | 19-07-2000 |
| | | JP 11512429 T | 26-10-1999 |

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D263/10 C07D295/22 A61P7/02 A61K31/422

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.

| | | |
|-----|---|-----|
| Y | J GANTE ET AL: "A new class of peptidomimetic adhesion receptor antagonists" PEPTIDES, US, ELMSFORD, 1996, Seiten 401-402, XP002103811 ISSN: 0196-9781 Tabelle 1 --- | 1-8 |
| Y | EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9. November 1994 (1994-11-09) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiele 6,8 --- | 1-8 |
| Y | EP 0 697 408 A (MERCK PATENT GMBH) 21. Februar 1996 (1996-02-21) Seite 12, Zeile 24; Anspruch 1; Beispiel 5 --- | 1-8 |
| -/- | | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/03/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P. B. 5418 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nt,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beratersleiter

Härtinger, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | L H PATTERSON: "Rationale for the use of aliphatic N-oxides" CANCER AND METASTASIS REVIEWS,NL,KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, Bd. 12, Nr. 2, 1993, Seiten 119-134, XP002118524 ISSN: 0167-7659 Zusammenfassung Seite 120, Absatz 1 --- | 1-8 |
| A | WO 97 10223 A (UPJOHN CO ;GADWOOD ROBERT C (US); KAMDAR BHARAT V (US)) 20. März 1997 (1997-03-20) Seite 1, Absatz 1 Seite 66; Abbildungen XVII-A Seite 45; Abbildungen VIII-A ----- | 1-8 |

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|---|--|
| EP 0623615 A | 09-11-1994 | DE 4405633 A AT 181735 T AU 675698 B AU 6064394 A CA 2122571 A CN 1097421 A, B CZ 9401019 A DE 59408441 D DK 623615 T ES 2134870 T GR 3031271 T HU 70541 A JP 7002847 A NO 941592 A PL 178131 B SK 48494 A US 5532255 A ZA 9402973 A | 03-11-1994 15-07-1999 13-02-1997 03-11-1994 02-11-1994 18-01-1995 16-11-1994 05-08-1999 13-12-1999 16-10-1999 31-12-1999 30-10-1995 06-01-1995 02-11-1994 31-03-2000 08-02-1995 02-07-1996 18-01-1995 |
| EP 0697408 A | 21-02-1996 | DE 4429461 A AU 698412 B AU 2852295 A CA 2156360 A CN 1125575 A CZ 9502087 A HU 76790 A JP 8092227 A NO 953253 A PL 310070 A SK 100195 A US 5614535 A ZA 9506929 A | 22-02-1996 29-10-1998 29-02-1996 20-02-1996 03-07-1996 12-06-1996 28-11-1997 09-04-1996 20-02-1996 04-03-1996 05-06-1996 25-03-1997 29-03-1996 |
| WO 9710223 A | 20-03-1997 | AU 6964096 A EP 1019385 A JP 11512429 T | 01-04-1997 19-07-2000 26-10-1999 |